

未来社会創造事業 探索加速型
「共通基盤」領域
年次報告書(探索研究期間)

令和3年度 研究開発年次報告書

令和3年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：野村 暢彦]

[所属 筑波大学生命環境系・教授]

[研究開発課題名：自家蛍光・情報処理に基づく Functional Imaging による
細胞社会応答の解明と産業・医療への応用]

実施期間：令和3年10月1日～令和4年3月31日

§1. 研究開発実施体制

(1)「野村」グループ(筑波大学)

- ① 研究開発代表者:野村 暢彦 (筑波大学生命環境系、教授)
- ② 研究項目
 - ・データ取得と観察技術の構築
 - 酵母(細胞育種)、細菌(腸内細菌)の自家蛍光プロファイルの取得

(2)「松島」グループ(東京理科大学)

- ① 主たる共同研究者:松島 綱治 (東京理科大学生命医科学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・医学・臨床応用に向けた動物細胞の自家蛍光プロファイリング
 - がん細胞および正常細胞の自家蛍光プロファイルの取得

(3)「櫻井」グループ(筑波大学)

- ① 主たる共同研究者:櫻井 鉄也 (筑波大学システム情報系、教授)
- ② 研究項目
 - ・情報処理技術の構築
 - 酵母、細菌、がん細胞の細胞分別に重要な特徴量(波長)の抽出・設計及びケースごとの分別モデルの開発

(4)「佐瀬」グループ(株式会社ニコン)

- ① 主たる共同研究者:佐瀬 一郎 (株式会社ニコンヘルスケア事業部技術統括部システム開発部、部長)
- ② 研究項目
 - ・ソフトウェアの開発
 - 酵母、がん細胞の観察画像から各細胞をセグメンテーション、そのセグメンテーションされた細胞毎のプロファイルデータを自動で計測するソフトウェアの開発

§2. 研究開発成果の概要

微生物の形成するバイオフィームは、多糖類や DNA などの細胞外高分子物質に覆われ、細胞が高密度に集合した三次元構造であり、その内部の細胞は様々な役割を持っているため、バイオフィームの内部の細胞まで観察する必要がある。そこで、屈折率の調整によってガラス表面などの固液界面付近の細胞や三次元構造のバイオフィーム内部の細胞まで観察できる技術を開発した。また、汚水処理場の活性汚泥中に生息する細菌の脱窒能オンオフ状態を自家蛍光プロファイルにより見分けることができたほか、活性汚泥を構成する微生物叢の自家蛍光プロファイルの観察にも成功している。一般的に自家蛍光シグナルは、通常の蛍光タンパク質・蛍光物質と比べると弱いため、SN 比 (信号とノイズ成分との比率) のよい画像を得るためには、レーザー強度を上げる必要があるが、それにより細胞へのダメージが生じ、低侵襲性という利点が失われてしまう。そこで、Deep learning を用いることで、SN 比の悪い画像から良い画像を予測できることを実証した。また、動物細胞の自家蛍光プロファイリングを進め、無処理・非破壊でマウス骨髄細胞の赤血球・白血球の別に加え、リンパ球と顆粒球の分別に成功した。微生物だけでなく、動物細胞の細胞種までも見分けられることを実証できた。一方、自家蛍光プロファイルの解析ソフトウェア開発では、高精度でセグメンテーション (1 細胞領域認識) が可能なアルゴリズムを画像解析ソフトウェアに実装することで、専門的な知識・スキルを要さず、誰もが簡単に自家蛍光プロファイルの解析を行えるよう改良を施し、実際に使い勝手が大幅に向上した。

【代表的な原著論文情報】

- ① Okano C, Takabe K, Hirayama T, Nomura N, Yawata Y (2021) Three-dimensional morphology of bacterial community developed on the index-matched materials. Sci. Rep. 11, 19508, doi: 10.1038/s41598-021-98943-4.